

Exhibit 5 137345 DE TI (KI)

THE MERCK INDEX

AN ENCYCLOPEDIA OF
CHEMICALS, DRUGS, AND BIOLOGICALS

TWELFTH EDITION

Susan Budavari, *Editor*
Maryadele J. O'Neil, *Senior Associate Editor*
Ann Smith, *Associate Editor*
Patricia E. Heckelman, *Assistant Editor*
Joanne F. Kinneary, *Assistant Editor*

Published by
Merck Research Laboratories
Division of
MERCK & CO., INC.
Whitehouse Station, NJ

1996

74-(4-Amino-
no-4'-(β -hydr-
ayl *p*-(2-hydr-
one. $C_{14}H_{14}$
N 9.58%, O
m. Chem. Soc.
4134 (1949);
Sci. Ind. Res
Japan, pat.

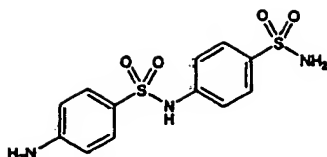
1.5 and
sol. in water:
is readily sol
HCl: fairly sol

**Aminophenyl)-
enzylamine; 4-
aminophenyl-*p*-
 $\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$; mol
wt. 341.4; C 52.18%,
H 3.84%, N 12.20%, S
3.78%; λ_{max} 466; Wenner.**

$\text{I}_4\text{N}_2\text{O}_7\text{S}\cdot\text{HCl}$.
285.

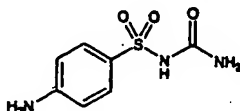
benzenesulfonyl 3.45%
heating
resulfonyl chlo-
7 (1951 to Am.

Sulfamoylsulfa-
nylanilide; 4-(4'-
de; DB-32; Di-
II; Albasil C;
C 44.03%. H
repre: Fr. pat.
i (1938); Sakai,
(1938); Golov-
(1945); Sasa, J.
C.A. 51, 2780b
hem. USSR 30,



Note: The name Disulon is also used for disulfanilamide, $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, esp. in the French literature.

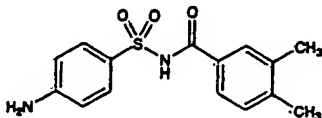
9101. Sulfanilylurea. 4-Amino-N-(aminocarbonyl)-benzenesulfonamide; N-sulfanilylcarbamide; sulfacarbamide; sulfaura; Evurnil; Uractyl; Uramid; Urenil; Urosulfan. $C_8H_{10}N_2O_5$; mol wt 215.23. C 39.06%, H 4.21% N 19.52%, O 22.30%, S 14.90%. Prep'd by treating N'-acetylsulfanilamide with potassium cyanate or with carbamyl chloride or with urea (or with nitrourea and sodium carbonate) in 80% alcohol. The p -AcNHCH₂H₂SO₂NHCONH₂ is saponified by slight warming with dil. KOH and then acidified: Martin et al., U.S. pat. 2,411,661 (1946) to Geigy. By boiling sulfanilamide with urea and sodium carbonate in 75% alcohol: Haack, *Allen Prop. Custodian, Serial* 369, 118 (1943). By warming calcium acetylsulfanilylcyanamide with dil. HCl: Winnek et al., *J. Am. Chem. Soc.* 64, 1684 (1942); improved procedure: Leitch et al., *Can. J. Res.* 23B, 139 (1945).



Monohydrate, mp 125-127°.

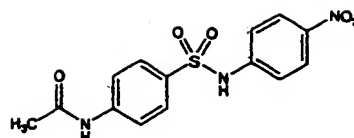
THERAP CAT: Antibacterial.

9102. *N*-Sulfanilyl-3,4-xylamide. *N*-(4-Aminophenyl)sulfonfyl-3,4-dimethylbenzamide; *N*-(3,4-dimethylbenzoyl)sulfanilamide; Geigy 867; Irgafen. $C_{15}H_{15}N_2O_3S$; mol wt 304.37. C 59.19%, H 5.30%, N 9.20%, O 15.77%, S 10.54%. Prep'd from *p*-nitrobenzenesulfonamide and 3,4-dimethylbenzoyl chloride; the resulting *p*-nitro-*N*-(3,4-dimethylbenzoyl)benzenesulfonamide is reduced with Fe and dil AcOH; Martin et al., U.S. pat. 2,383,874 (1945).



THERAP CAT: Antibacterial.

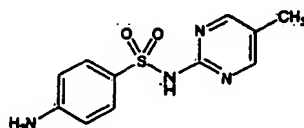
9103. Sulfantran, *N*-[4-[[4-(4-Nitrophenyl)amino]sulfonyl]phenyl]acetamide; 4'-[(*p*-nitrophenyl)sulfamoyl]acetanilide; *N*⁴-acetyl-*N*-(*p*-nitrophenyl)sulfanilamide; 4-acetaminobenzenesulfon-4'-nitroanilide; *N*-(*p*-acetylamino)benzenesulfonyl-*p*-nitroaniline; APNPS. $C_{17}H_{17}N_3O_6$; mol wt 335.34. C 50.14%, H 3.91%, N 12.53%, O 23.86%, S 9.56%. Prep.: Webster, Powers, *J. Am. Chem. Soc.* 60, 1553 (1938); Kaufmann, Bückmann, *Arch. Pharm.* 279, 194 (1941); Shepherd, *J. Org. Chem.* 12, 275 (1947).



Note: Ingredient of *Unistat*, *Novastat W*

THERAP CAT (VET): Antibacterial; coccidiostat (poultry).

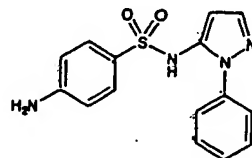
9104. Sulfaperline. 4-Amino-N-(5-methyl-2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide; N-(5-methyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide; 5-methyl-2-sulfanilamidopyrimidine; 2-sulfanilamido-5-methylpyrimidine; isosulfamerazine; 5-methylsulfadiazine; Pallidin; Retardon; Rexulia; Sintosulfa; Sulfatreis. $C_{11}H_{10}N_4O_2S$; mol wt 264.31. C 49.99%, H 4.58%, N 21.20%, O 12.11%, S 12.13%. Prep'd by condensing 2-amino-5-methylpyrimidine with acetylsulfanilyl chloride followed by hydrolysis of the acetyl group with NaOH; Sprague. U.S. pat. 2,407,966 (1946 to Sharp & Dohme).



Minute, cream-colored crystals, mp 262-263°. Very sparingly sol in water, ethanol; ~40 mg/100 ml H₂O at pH 5.5. Sol in aq solns of acids and alkalis. Forms a water-sol sodium salt.

THERAP CAT: Antibacterial.

9105. Sulfaphenazole. 4-Amino-N-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)benzenesulfonamide; N'-(1-phenylpyrazol-5-yl)sulfanilamide; 1-phenyl-5-sulfanilamidopyrazole; 3-(p-aminobenzenesulfonamido)-2-phenylpyrazole; 5-sulfanilamido-1-phenylpyrazole; Isarol V; Onisul; Onisulf. $C_{13}H_{10}N_4O_2S$; mol wt 314.37. C 57.31%, H 4.49%, N 17.82%, O 10.18%. S 10.20%. Synthesis: Schmidt, Druey, *Helv. Chim. Acta* 41, 309 (1958); Druey, Schmidt, U.S. pat. 2,858,309 (1958 to Ciba). Toxicity study: Seki et al., *Arzneimittel-Forsch.* 15, 1441 (1965).



Crystals from alcohol, mp 179-183°. Very sparingly sol in water: 0.15 g/100 ml H₂O at pH 7.0 and 25°. More sol in methanol, ethanol, glacial acetic acid. LD₅₀ orally in mice: 5800 mg/kg (Seki).

Sodium salt monohydrate. $C_{15}H_{13}N_4NaO_7S.H_2O$, white powder. Sol in water. A 10% soln (w/w) has a pH of ~9. THERAP CAT: Antibacterial.

THERAP CAT (VET): Antibacterial.

9106. Sulfaproxylane. *p*-Isopropoxy-*N*-sulfanilylbenzamide; *N*-(*p*-isopropoxybenzoyl)sulfanilamide; *N*-(4-isopropoxybenzoyl)-*p*-aminobenzenesulfonamide; sulphaproxylane. $C_{17}H_{19}NO_5$; mol wt 334.40. C 57.47%, H 5.43%, N 8.38%, O 19.14%, S 9.59%. Prepn: Gysin, U.S. pat. 2,503,820 (1950 to Geigy).

Ae 1556

Phlébologie, 1997, 50, n° 2, 181-188

**EXTENDING THE LIMITS OF SCLEROTHERAPY:
NEW SCLEROSING PRODUCTS**

Juan R. CABRERA GARRIDO, Juan R. CABRERA GARCIA-OLMEDO, M.
Antonia GARCIA-OLMEDO DOMINGUEZ
Porton de Tejero 2, 6°
18005 GRANADA, Spain

INTRODUCTION

Spider veins and telangiectases have a diameter and hemodynamic properties which allow the injected sclerosant to displace the blood, i.e. to occupy the entire vessel lumen; the liquid which is visible under the skin fills the veins in a homogenous manner, wets the entire endothelial surface without being diluted. Upon continuation of the injection, one can keep these veins filled and prolong the contact time of the sclerosant with the endothelium as required.

If the same objective is to be achieved in large veins, dilution of the sclerosant is to be eliminated by evacuating the blood, by filling the vessel completely with the sclerosant throughout its length and by maintaining this contact over the required period of time.

There have been several clinical (1, 2, 3, 4, 5, 6) and instrumental (7, 8, 9, 10, 11) approaches to that problem. The method we propose is based on the injection of sclerosant in the form of microfoam, with very fine air-bubbles, generated with very soluble and diffusible physiological gases, bringing about a significant reduction of the therapeutic dose of the sclerosant, ultrasound visibility of the pathway through the vessel, sclerotherapy of large saphenous trunks and voluminous ectasias which were reserved to surgical treatment so far.

This technique clearly claims that it exceeds the limits of conventional sclerotherapy.

PRINCIPLE

We analyzed the different intravascular kinetics of a gas and a microfoam by venography in four patients with large varicose veins caused by an avaluvar greater saphendus vein.

By means of catheterization of that vessel in the lower third of the thigh, we injected a bolus of 50 ml CO₂, which immediately spread along the saphenous vein in distal and proximal direction; neither postural changes in decubital position nor movements, or flexion of the knee or hip altered the gas images of the saphenous vein; or those of the varicose collaterals in the lower leg. Aspiration of the vessel content into the syringe revealed a liquid blood which contained no or hardly any gas, and the CO₂ had formed a continuous bubble floating on the blood up to the sapheriofemoral junction. It was no longer visible beyond this level.

Fig. 1 - In this, "pneumo-varicography", the gas forms a continuous bubble up to the saphenofemoral junction.

The injected CO₂ had not disappeared after 30 minutes, the time it took us to perform the different radiographies (Fig. 1). This fact confirms that the elimination of the CO₂ bubble is related to the existence of a great surface of contact with the blood, as it is the case in the area of human pulmonary capillaries, which corresponds to a surface of approximately 850 m².

After having evacuated the intravenous gas by manual pressure and walking, we infused 20 to 55 ml of a gas-serum suspension in the form of pharmacologically inert microfoam using the same pathway and a rate of 15 to 20 ml/minute. Its behavior was different: much slower intraluminal spreading than with CO₂, distal flow which manifests itself by a color change of the varicose veins filled with microfoam, proximal movement due to the aspiration we perform with the syringe, which only reveals the microfoam we introduced. We noticed that the microfoam inside the saphenous vein had completely displaced the blood and that the vein was exclusively filled with the injected microfoam.

The radiological images were comparable with those obtained with the gas, but when aspirating the content of the vessel, it was found to be different; in the first case, there was a mixture of gas and blood, whereas in the second case, the only intravenous element was the microfoam.

Thus, the microfoam displaces the blood in the vessel and is the only component that occupies its lumen; therefore, it constitutes an excellent vehicle of sclerosants, and enables their injection in precise amounts, with a homogenous action throughout the endothelial perimeter of an extended zone. The contact time can be influenced as desired, since the process is visible and can be manipulated. At last, the sclerosant's action can be controlled even at some distance from the point of injection.

These ambitious objectives are what any sclerotherapist dreams of, and we have reached them with our long efforts.

MATERIAL AND METHOD

Sclerosing microfoam

Micronization of a gas into a foam acting as a vehicle for a sclerosant transformed into microbubbles provided with a materialized periphery enables the volume of gas injected to considerably increase the surface of the injected bolus.

This large surface increases the metabolization of gas by solubilization in the blood and its pulmonary diffusibility. If these factors are associated correctly, they make intravascular administration of gas or of a physiological gaseous mixture non-toxic. The small size of the microfoam bubbles determines a considerable contact surface and enables pulmonary capillary elimination. The small volume we inject to treat varicose veins of a small diameter and its slow administration are elements which make the injection safe and should be considered.

Advantage of the microfoam

- Increased sclerosing capacity compared with the liquid form due to a significant increase of the active surface of the sclerosant as well as to reduced dilution in the blood.
- Mechanical action displacing the blood from the horizontally placed vessel and which is stronger the smaller the injected vein is.

- Increase of the volume while the initial dose of sclerosant is maintained.
- Selectiveness of action based on the floating of microbubbles which follow the directional flux of sclerosant along the superior wall of the vessel and avoid its fixation on the membrane of red blood cells, i.e. its inactivity.
- Possibility of visualization, that is of monitoring the pathway of the foam due to its echogenicity.
- Stability of microbubbles is always necessary for successful sclerosis.
- Rapid elimination of the small volume of soluble, diffusible and micronized gas by pulmonary pathways.
- Better fluidity than that of liquid sclerosants, especially those used in the treatment of fine vessels and administered with fine needles.
- Perceptibility by Doppler
- Possibility of handling and control at distant regions, i.e. it is possible to direct the progression of microfoam as required, to increase the filling level if it appears to be necessary or to decrease it in more sensitive areas. We can thus control the passage of the sclerosant into the deep circulation and observe that this advance occurs very slowly and in quantities which are unable to cause harm in those regions.

Patient selection

At present, it is recommended to restrict sclerotherapy of greater saphenous veins to diameters of less than 9 mm, as the liquid sclerosant injected is diluted in the blood. Some physicians even restrict the diameter to 7 mm depending on the patient's occupation and sex. F. Vin (1) states a limit of 8 mm measured 2 cm below the saphenofemoral junction and suggests a protocol for the administration of iodine or sodium tetradecyl sulfate at increasing doses at several sessions at different levels of the saphenous vein.

The trunks of larger diameters should be treated by surgery and mixed techniques even though the limits of successful sclerosis of some large saphenous veins are well-known.

Our personal experience with ultrasound-guided sclerotherapy is based on 182 patients with varicosis, with incompetence in the saphenofemoral junction and a valvular greater saphenous vein, 79 out of them suffered from this condition in both legs. Thus, a total of 281 greater saphenous veins were treated, which we divided into two groups:

- first group: 70 saphenous veins sclerosed in one session
- second group: 191 saphenous veins sclerosed after the second injection

All veins were injected with polidocanol microfoam at different concentrations. Out of the first 70 veins, 20 had a diameter of the saphenofemoral junction of more than 9 mm, and out of the 191 other veins, 47 had a greater diameter of the saphenofemoral junction.

We add our results obtained with 8 patients suffering from vascular malformation treated by the same approach.

Additional examinations

We performed an angiological examination in all of our patients, an exploration by continuous-wave Doppler ultrasound using a 9.8 MHz probe and an ultrasound examination with 7.5 MHz linear probe.

To determine the reflux, we performed a Doppler examination with the patient in the standing position, at the level of the saphenofemoral junction, of the saphenous vein, at the internal condyle of the femur, the lower leg, the malleolus;

we quantitated its duration by the marks: +, ++, +++, we determined the competence of the ostial valve by Valsalva maneuvers, the patient always being in orthostatism.

We used ultrasonography to determine the diameter of the saphenofemoral junction and of the first segment of the greater saphenous vein, the morphology throughout the saphenous vein, the existence of a perforating vein or other branches, especially in obese patients. Thus, we obtained a topographical examination of the entire future field of action which completed the data obtained by Doppler examination.

Ultrasonography is indispensable, because it guides the puncture, it indicates the reduction of the diameter of the saphenous vein in the active phase, it shows the progression of the microfoam during the proximal and distal filling phase, it indicates the degree of vascular occlusion obtained, it monitors the passage into the common femoral vein, the filling of the perforating vein or of the Hunter's canal. To summarize, it provides a dynamic visualization of the vascular lumen.

In further sessions, it determines the intraluminal echogenicity, parietal thickening and incompressibility of the vein. It monitors the evolution towards fibrosis after six or twelve months. On the other hand, it is not the best mean to evaluate recanalization of a trunk with incomplete sclerosation.

In the case of angiodysplasia, we first performed an MRI examination before sclerotherapy and ordered a complete blood count in order to avoid the risk of provoking a Kasabach-Merritt syndrome during treatment. Furthermore, we proceeded carefully in the sclerotherapy of a giant angioma, as there is no experience with this type of treatment.

Protocol of ultrasound-guided sclerotherapy

In the first 70 cases (Fig. 2), the sclerosing method used was already published (12, 13) for 20 of them: who had a saphenofemoral junction of more than 9 mm in diameter. It consists in placing an intrasaphenous catheter at the transition between the inferior and the middle third of the thigh in proximal direction with the patient in standing position. We then injected 5 to 13 ml of 0.25% polidocanol microfoam over 2 to 5 minutes (activation phase). At that moment, a reflex spasm of the vessel which comes into contact with the sclerosant occurs in the entire length of the treated saphenous vein, and this maximal reduction of the diameter is visible by ultrasonography.

Guided by ultrasound (phase of proximal filling), we injected the 1 % polidocanol microfoam in 10 cases, 1.5% in 20 cases, 2% in 40 cases and observed the intravascular progression of the sclerosant thanks to the exceptional analytic capacity of ultrasound.

In the 191 cases (Fig. 3) we injected 3% polidocanol foam from the beginning, and once we observed the passage of microbubbles into the common femoral vein, we considered the volume injected to correspond to the "occupation volume". We continued the injection, considering the drained volume to be the "passage volume". The time elapsed corresponds to the residence time of microfoam in the proximal saphenous trunk of the saphenofemoral junction.

During that phase, we tested the nature of the intravenous content by performing periodic aspirations into the syringe. Once the aspiration brought up only the white foam which is identical to the one we injected, we assumed that the vessel lumen was exclusively occupied by foam and that it did not contain blood any more.

We compressed the saphenofemoral junction (phase of distal filling), and we continued the injection of microfoam. With the ultrasound probe placed distally

with regard to the point of injection, we confirmed the inversion of the direction of microfoam flow and the arrival of the foam in the varicose branches of the lower leg. This maneuver was performed without forcing the filling but with limitation of the injection volume in order to avoid overdosage.

After that, an elastic permanent compression was applied which was renewed periodically as long as pressure of the venous strand was painful.

The patients were followed up after 7 to 15 days, then after 3 months, 6 months and 12 months. Certain patients were seen again after two and three years.

Evolution of saphenofemoral junctions and saphenous veins 1-2% polidocanol microfoam

Number of cases
% cases

7 days 3 months 6 months Total (%)

Duration of clinical observation

Saphenofemoral junctions Saphenous veins % %

Fig. 2. Evolution of saphenofemoral junctions and saphenous veins
1-2% polidocanol microfoam; n = 70

Evolution of saphenofemoral junctions and saphenous veins 3% polidocanol microfoam

Number of cases
% cases

7 days 3 months 6 months 12 months Total (%)

Duration of clinical observation

Saphenofemoral junctions Saphenous veins % %

Fig. 3. Evolution of saphenofemoral junctions and saphenous veins
3% polidocanol microfoam; n = 191

In the case of malformation, we administered an injection of 3 % polidocanol microfoam using direct punctures and ultrasound control every 15 days except two cases which were abandoned after the first injection.

RESULTS AND DISCUSSION

Results of the first group (70 cases)

After six months we observed 38 permeable saphenofemoral junctions with 22 saphenous trunks which were also permeable in the thigh. The saphenofemoral junctions and saphenous trunks that remained occluded are those with a smaller diameter before treatment and for which the concentration was stronger (2%). For this reason and following F. Vin's criteria (14), we reinject recanalized saphenous trunks with 3% polidocanol and we do not reinject any saphenofemoral junctions if the saphenous vein is not recanalized in the thigh. At one year, this protocol

resulted in only two cases of recanalization of the saphenofemoral junction and of the saphenous vein, which we reinjected, and 18 recanalized saphenofemoral junctions associated with the proximal portion of the saphenous vein (12 short refluxes). We did not reinject these saphenofemoral junctions, because the saphenous veins in the thigh were occluded.

Fig. 4: Severe bilateral varicose veins with reflux in the saphenofemoral junction: 6 sessions. Long-term results.

Results of the second group (191 cases)

The following 191 saphenous trunks, which were all injected with 3% polidocanol microfoam have a different outcome right away:

- first follow-up: 178 saphenofemoral junctions and saphenous trunks occluded, 13 saphenofemoral junctions permeable;
- second follow-up: 14 saphenofemoral junctions and 11 saphenous trunks permeable.
- third follow-up: 6 saphenofemoral junctions and saphenous trunks permeable;
- fourth follow-up: 1 saphenofemoral junction permeable, no trunk.

The recanalized trunks were reinjected.

At the 12-month follow-up, we observed 7 permeable saphenofemoral junctions, but very small, and all the saphenous trunks in the thigh remained occluded. They were not different from the trunks occluded after the first session and had progressed over one year. They disappeared at ultrasonography of the thigh and had developed toward fibrosis.

The final results showed 25 permeable saphenofemoral junctions, 18 in the first group (n=70) and 7 in the second group (n=191), which were not reinjected and which we monitor on a regular basis. We also consider cases with permeability in the first centimeters of the saphenous trunks as permeable, and we don't reinject them.

In spite of the improvement of the results obtained by increase of the concentration of sclerosant and of the viscosity of the microfoam, there is one particular case of incompressible trunks which does not develop toward ultrasonographic fibrosis. We suppose that this fact is due to an intrathrombus permeability and that there must be refluxes which we cannot detect by continuous-wave Doppler ultrasound; color Doppler ultrasound may lead us the way. If any such hypothesis were confirmed, we would have to modify our final statistics.

Our ultrasound-guided sclerotherapy protocol does not apply to liquid sclerosants because if injecting such a product, its trace will be lost due its physical characteristics, it can hardly be directed and its action can hardly be modified. That is why injection of a defined dose of the product does not always produce an identical sclerosis.

Similarly, the difficulty to direct the injected liquid in the blood can provoke unexpected iatrogenesis in the deep venous system, because nothing can prevent a liquid sclerosant injected in a sufficient dose next to a saphenofemoral junction or to a perforating vein from exerting an effect beyond the treated zone. The result obtained with a liquid is therefore arbitrary in the saphenous veins of large diameters and/or if the sclerosing action is attenuated due to a rapid dilution followed by a fixation to red blood cells; the mechanism of fixation of the

sclerosant to red blood cells has been observed with sodium tetradecyl sulfate and partly explains the absence of complications due to an undesired sclerosing action in our series. The sclerosant advances quickly and in small quantities in the venous system and does not exert any action on the endothelium. We think that unlike the liquid form, the visible and controllable progression of the sclerosing microfoam which occupies the injected vein in a homogeneous way becomes a tool which combines the hand of the sclerotherapist with the inner vessel and informs the therapist about the status of sclerosis. The therapist can act upon any phase, because he controls all factors on which a better therapeutic action depends.

For all these reasons, we believe that the microfoam will enable us to know the intravascular concentration of the injected sclerosant, its important and homogenous distribution, the contact with the endothelium, and we can think about Mollard's statement (15): sclerotherapy can more than we generally think, and theoretically, it can even do all.

Encouraged by our results with large varicose veins, some of which having a diameter of more than 20 mm, we have sclerosed a cavernous angioma, hoping to reduce its size and to provide relief for the patient (Fig. 4 and 5).

Fig. 5 - Outcome of a large anterior thigh branch with ostial reflux in the saphenofemoral junction: 4 sessions. For the small varicose veins in the left lower leg: 6 sessions.

The complex and variable anatomy of such malformations makes surgical intervention sometimes impossible. Its complex vascular structure makes hemostasis difficult and limits the possibility of exeresis. Conventional sclerotherapy is without efficacy due to the large intratumoral volume, as it is the case with giant hemangiomas. The sclerosing microfoam succeeds in displacing part of the intercavernous blood and, thanks to the floatability of the microbubbles, effectively directs the sclerosant toward the endothelium of the hemangioma (Fig. 6). The assessment of the results depends on the localization and on the volume, but the response to the first session of ultrasound-guided sclerotherapy was very encouraging. The occlusion of 80% of some intramuscular hemangiomas and, in other cases, even of the entire malformation after one session was verified by MRI. The slowed velocity of such a structure is a favorable factor for our procedure and prolongs the contact time between sclerosant and endothelium, once a sufficient intramuscular concentration has been obtained.

The first results obtained with a mild sclerosant (polidocanol) were oriented toward the idea of efficacy of the method. We could imagine that a stronger sclerosing action with more aggressive microfoams such as sodium tetradecyl sulfate would allow to treat angiomas even more efficiently.

Fig. 6 - Giant hemangioma in a young 13-year-old girl.
a) Status prior to sclerotherapy (March 8, 1996)
b) After 10 sessions of sclerotherapy (July 22, 96)
c) After 12 sessions (August 8, 96)

CONCLUSION

- 1) The injectable sclerosing microfoam is a new pharmaceutical form which allows a better control of the factors determining the action of the sclerosant.
- 2) The microbubbles are the adequate vehicle for these substances. They determine a selective action on the endothelium due to their floatability, and

- their action is enhanced by the increase of the active contact surface and the decrease of dilution in the blood.
- 3) The microfoam allows to considerably reduce the amount of active substance administered, and the risk of iatrogenesis in the deep venous system is prevented by the control of areas located at a certain distance from the injection point.
 - 4) This type of sclerosant enables a dose-success relationship of sclerotherapy which reduces responses that are sometimes arbitrary.
 - 5) The echogenicity of the microbubbles allows to appreciate the sclerosing action, whereas liquid sclerosants are blind.
 - 6) This new form, which is better than surgery, allows to extend the indications of sclerotherapy to large varicose veins and to treat medium-sized and smaller veins at the same time.
 - 7) Microfoams allow to reach a larger population and with a better esthetic result.
 - 8) Treatment poses little burden, it can be performed on an outpatient basis, it is rapid and does not imply time-off work.
 - 9) Great malformations, hemangiomas, for which surgery is often not possible, can benefit from our method.
 - 10) After three years, our patients remain stable but we refer to J. van der Sticht (16): "Innovations are desirable and must be met without prejudice but with caution as long as they have not proved their worth over time."

LARGISSEMENT des LIMITES de la SCLÉROTHÉRAPIE : NOUVEAUX PRODUITS SCLÉROSANTS

Juan R. CABRERA GARRIDO, Juan R. CABRERA GARCIA-OLMEDO,
M. Antonia GARCIA-OLMEDO DOMINGUEZ

Une bonne sclérothérapie nécessite le contrôle de l'action des produits sclérosants en agissant sur la concentration intra-vasculaire du produit utilisé, sur sa distribution par rapport à la surface endothéliale à traiter, sur le temps de contact du sclérosant avec l'endothélium. C'est ce que les produits en forme de micro-mousse sclérosants permettent de réaliser.

Nous rapportons le résultat d'écho-scléroses ainsi réalisées sur 261 troncs saphènes internes vari-
queux, certains d'entre eux de diamètre supérieur à 20 mm, et sur 8 malformations vasculaires.

Nous soulignons en conclusion l'augmentation de l'effet sclérosant des produits présentés sous forme de micro-mousse, la sélectivité de leur action sur l'endothélium, la visualisation des micro-bulles qui permet de suivre le cheminement du produit tout au long du vaisseau à traiter, la maniabilité que l'on peut obtenir avec cette nouvelle présentation et l'effet thérapeutique prévisible obtenu.

Mots-clés : échosclérothérapie, produits sclérosants, micro-mousses.

WIDENING THE LIMITS OF SCLEROTHERAPY : NEW SCLEROSING PRODUCTS

Good sclerotherapy necessitates monitoring the action of the sclerosing products by focusing on the intra-vascular concentration of the product used, on its distribution on the endothelial surface to be treated, on the contact time of the sclerosant with the endothelium. This is what sclerosing products in the form of micro-foams enable one to achieve.

We are citing the result of echo-scleroses carried out in this way on 261 internal saphenous trunks, some among them having a diameter of more than 20 mm, and on 8 vascular malformations.

Amongst the conclusions we stress: the enhanced sclerosing effect of products presented in micro-mousse form, the selectivity of their action on the endothelium, the visual imaging of micro-bulles which allow one to follow the advance of the product the entire length of the vessel being treated, the tractability which can be acquired with this new presentation and the predictable therapeutic effect obtained.

Keywords : echosclerotherapy, sclerosing products, micro-foams.

INTRODUCTION

Les varicosités et les télangiectasies ont un calibre et une hémodynamique qui permettent au produit sclérosant injecté de refouler le sang donc d'occuper toute leur lumière ; le liquide visible sous la peau emplit les veines de façon homogène, baigne toute la surface endothéliale sans se diluer et en continuant l'injection on peut les garder remplis et prolonger à volonté le temps de contact produit sclérosant-endothélium.

Arriver à ce même objectif dans des varices de gros calibre exige d'annuler le facteur de dilution en évacuant le sang, de remplir complètement le vaisseau sur toute sa longueur avec le produit sclérosant et de maintenir ce contact pendant tout le temps nécessaire.

On a imaginé pour cela de nombreuses manœuvres cliniques (1, 2, 3, 4, 5, 6) ou instrumentales (7, 8, 9, 10, 11) et la méthode que nous proposons se fonde sur l'injection de sclérosant en forme de micro-mousse, avec des bulles d'air de taille très

COMMUNICATION

fine, réalisées avec des gaz physiologiques, très solubles et diffusibles, permettant ainsi une très importante réduction de la dose thérapeutique du produit sclérosant, une vision échographique du trajet à travers le vaisseau, la sclérose de gros troncs saphènes et de volumineuses eclosies qui jusqu'alors n'étaient accessibles qu'à la chirurgie.

En définitive, cette technique prétend repousser les limites de la sclérothérapie conventionnelle.

PRINCIPE

Nous avons analysé la cinétique intravasculaire d'un gaz et d'une micro-mousse par phlébographie chez 4 patients porteurs de grosses varices par avulsion de la saphène interne.

En cathétérisant ce vaisseau au tiers inférieur de cuisse, nous avons injecté un bolus de 50 cc de CO_2 qui s'est immédiatement propagé tout au long de la saphène dans le sens distal et proximal; ni les changements posturaux en décubitus ni les mouvements de flexion du genou ou de la hanche n'ont modifié les images gazeuses saphéniennes ni celles des collatérales jambières variqueuses. L'aspiration à la seringue ramenait un sang liquide ne contenant pas ou très peu de gaz et le CO_2 avait formé une bulle continue qui flottait sur le sang jusqu'à la jonction saphéno-fémorale. Elle n'était plus visible à partir de ce niveau.

Au bout de 30 minutes le CO_2 injecté ne

disparaissait pas, temps utilisé pour réaliser les différentes radiographies (fig. 1). Ce fait confirme que son élimination est liée à l'existence d'une importante surface de contact avec le sang, comme c'est le cas dans le territoire capillaire pulmonaire qui, chez l'homme, équivaut à une superficie approximative de 850 m².

Après avoir évacué le gaz intra-veineux par pression manuelle et marche, nous avons injecté par la même voie 20 à 35 cc d'une suspension gaz-sérum en forme de micro-mousse pharmacologiquement inerte au rythme de 15 à 20 cc/minuite. Son comportement a été différent: diffusion intra-luminale beaucoup plus lente que celle du CO_2 , déplacement distal se traduisant par un changement de couleur de varices remplies de micro-mousse, déplacement proximal par l'aspiration que nous effectuons avec la seringue ne ramenant que la micro-mousse introduite. Nous avons constaté que la micro-mousse a été évacuée de la saphène et que la veine est restée exclusivement remplie de micro-bulles injectées.

Les images radiologiques étaient comparables à celles obtenues avec le gaz mais à l'aspiration le contenu du vaisseau était très différent: dans le premier cas il s'agissait d'un mélange gaz-sang, dans le second le seul élément intra-veineux était la micro-mousse.

Ainsi la micro-mousse déplace le sang dans le vaisseau et occupe seule sa lumière; elle constitue de ce fait un excellent véhicule de produits sclérosants et permet de les administrer à une concentration précise, avec une action homogène sur tout le périmètre

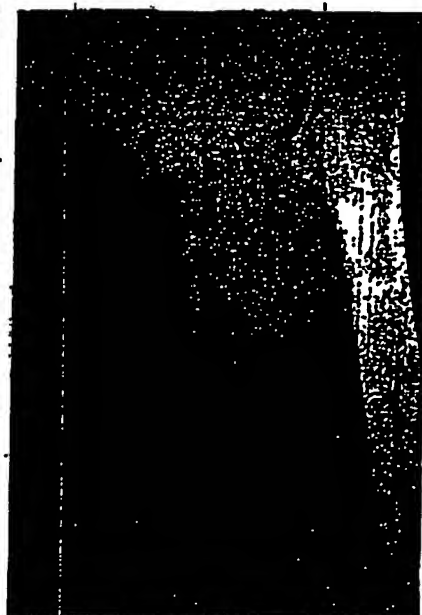


Fig. 1. - Dans cette « pneumo-phlébographie », le gaz forme une bulle continue jusqu'à la croise saphéno-fémorale.

COMMUNICATION

endothéliale d'une zone étendue. Le temps de contact est manœuvrable à volonté, car visible et manipulable, donc finalement on peut contrôler l'action du sclérosant même à distance du point d'injection.

Ces objectifs ambigus répondent au rêve de tout sclérothérapeute et nous les avons atteints tout au long de notre travail.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

La micro-mousse sclérosante

La micronisation d'un gaz en une mousse véhiculant un produit sclérosant transformé en micro-bulles dotées d'une périphérie matérialisée permet au volume de gaz injecté d'accroître considérablement la superficie du bulus injecté.

Cette large surface accroît la métabolisation par solubilisation du gaz dans le sang et la diffusibilité pulmonaire. Correctement associées, ces facteurs rendent toxiques l'administration intra-vasculaire du gaz ou du mélange gazeux physiologique. La faible dimension des bulles de micro-mousse de sclérosant détermine une surface de contact considérable et permet l'élimination capillaire pulmonaire. La faible volume que nous injectons pour traiter les varices de petit calibre et la lente administration sont des éléments sécurisants à considérer.

Avantages de la micro-mousse

- Capacité sclérosante accrue par rapport à la forme liquide et liée à une augmentation importante de la superficie active du produit sclérosant ainsi qu'à sa moindre dilution dans le sang.
- Action mécanique déplaçant le sang contenu dans le vaisseau à l'horizontale et qui s'accroît ou sur et à mesure que diminue le diamètre de la veine injectée.
- Augmentation de volume tout en conservant la dose initiale de sclérosant.
- Sélectivité d'action fondée sur le flottement des micro-bulles qui suivent le flux directionnel du sclérosant le long de la paroi supérieure du vaisseau et évite sa fixation sur la membrane des érythrocytes donc son inactivité.
- Possibilité de visualisation donc de suivi de la trajectoire de la mousse en raison de son échogénicité.
- Stabilité des micro-bulles tout le temps nécessaire à la réalisation de la sclérose.
- Élimination rapide par voie pulmonaire du faible volume de gaz utilisé, soluble, diffusible et micronisé.
- Meilleure tolérance que celle des sclérosants liquides, surtout ceux utilisés dans le traitement de fins vaisseaux à l'aide de fines aiguilles.
- Capacité de perception au Doppler.
- Manipulable et contrôlé à distance qui permet de « diriger » la progression de la micro-

mousse à volonté, d'accroître le remplissage quand cela paraît nécessaire ou de le diminuer dans les zones plus sensibles. Ainsi pourrions-nous contrôler le passage du produit sclérosant dans la circulation profonde et constater qu'il ne s'effectue que de façon très progressive et en quantités incapables de provoquer le moindre désordre à ce niveau.

Sélection des patients

Actuellement on préconise la sclérothérapie des axes saphènes internes de diamètre inférieur à 9 mm, le produit sclérosant liquide injecté se diluant dans le sang. Certains même limitent ce diamètre à 7 mm en fonction de la profession et du sexe ; F. Vin [10] situe ce calibre à 8 mm mesuré 2 cm sous la crosse et propose un protocole d'administration de l'ode ou du tétradécyl sulfate de sodium à doses croissantes en plusieurs séances et injectées à différents niveaux de l'axe saphène.

Les troncs de diamètre supérieur seront traités par chirurgie et par des techniques mixtes même si on connaît les limites d'obtention de la sclérose de quelques gros axes saphènes.

Notre expérience échodébridatologique personnelle repose sur 182 malades variqueux avec incontinence de la crosse et avulsion saphène interne ; 79 d'entre eux présentaient cette pathologie sur les deux membres inférieurs. 261 axes saphènes internes ont donc été traités que nous avons divisés deux groupes :

- premier groupe : 70 axes sclérosés en première intention,
- second groupe : 191 axes sclérosés à la 2^e injection.

Tous ont été injectés à la micro-mousse de polidocanol à des concentrations différentes. Parmi les 70 premiers, 20 avaient un diamètre de la crosse supérieur à 9 mm et parmi les 191 autres, 47 avaient un diamètre de crosse supérieur.

Nous ajouterons nos résultats sur 8 patients porteurs d'une malformation vasculaire, traités par le même procédé.

Examens complémentaires

Nous avons réalisé un examen longicoulique chez tous nos patients, une exploration par Doppler continu avec sonde de 9,6 MHz et une étude échographique avec sonde linéaire de 7,5 MHz.

Pour objectiver le reflux, nous pratiquons le Doppler, patient debout, au niveau de la crosse, du tronc saphène, sur le condyle interne, la jambe, la cheville ; nous quantifions sa durée par les notes : -, ++, +++ ; nous déterminons la continence de la valve ostiale par les manœuvres de Valsalva. Le patient toujours en orthostatisme. Par échographie nous précisons le diamètre de la crosse et du premier segment du tronc saphène interne, la morphologie de toute la longueur du tronc, l'existence d'une perforante

COMMUNICATION

ou d'autres branches, surtout chez les obèses. Ainsi obtenons-nous une information topographique d'ensemble du futur champ d'action complétant ainsi les données du Doppler.

L'échographie est indispensable car elle guide la ponction, elle indique la réduction du diamètre saphène en phase occlusive, elle oriente la progression de la micro-mousse en période de remplissage proximal et distal, elle objective les degrés d'obliteration vasculaire obtenus, elle vérifie le passage dans la fémorale commune, le remplissage des perforantes de jambe ou au niveau du Hunter: elle correspond en somme à une visualisation dynamique de la lumière vasculaire.

Lors des séances ultérieures elle détermine l'échogénicité intra-luminale, l'épaississement pariétal et l'incompressibilité de la veine. Elle suit l'évolution vers la fibrose au bout de six mois ou d'un an. Cependant elle n'est pas le meilleur argument pour juger d'une recanalisation d'un tronc incomplètement sclérosé.

En cas d'angiodyplasie, nous avons d'abord réalisé une étude par JRM avant sclérose et demandé un bilan hématologique complet afin d'éviter le risque de provoquer un syndrome de Kussobach-Merritt en cours de traitement. En outre nous progressons avec prudence dans la sclérothérapie d'un angiome géant toute d'expérience de ce type de thérapeutique.

Protocole de l'échosclérose

Dans les 70 premiers cas (fig. 2), la méthode de sclérose utilisée a déjà été publiée (12, 13) pour 20 d'entre eux qui avaient une crosse supérieure à 9 mm. Elle consiste, le patient étant en décubitus dorsal, à placer un cathéter intra-saphénien à l'union ilia-moyen-tiers inférieur de la cuisse dirigé dans le sens proximal, puis (phase d'occlusion) nous injectons entre 5 à 13 ml de micro-mousse de polidocanol à 0,25 % entre deux et cinq minutes. A ce moment un spasme réflexe du vaisseau au contact du sclérosant apparaît sur toute la longueur de la saphène traitée et celle réduction maximale de calibre se voit à l'échographie.

Sous contrôle échographique (phase de remplissage proximal) nous avons injecté la micro-mousse de polidocanol à 1 % dans 10 cas, 1,5 % dans 20 cas, 2 % dans 40 cas en surveillant la progression intra-vasculaire du produit grâce à l'exceptionnelle capacité analytique des ultrasons.

Dans les 191 autres cas (fig. 3), nous avons injecté dès le début la mousse de polidocanol à 3 % et dès que nous avons observé le passage des micro-bulles dans la fémorale commune nous avons considéré que le volume injecté correspondait à un « volume d'occupation ». Nous avons poursuivi l'injection considérant alors que le volume drainé était un « volume de passage ». Le temps écoulé correspond au maintien de la présence de micro-mousse dans le tronc saphène proximal et la crosse.

Pendant cette phase nous testons la nature du contenu intraveineux en aspirant périodiquement dans la seringue. Dès que l'aspiration ne ramène plus que de la mousse blanche identique à celle que nous avons introduite nous considérons que la mousse seule occupe la lumière vasculaire et qu'elle ne contient plus de sang.

Nous comprimons alors la jonction saphène-fémorale (phase de remplissage distal) et nous poursuivons l'injection de micro-mousse. La sonde d'échographie étant placée distalement par rapport au point d'injection, nous confirmons l'inversion du sens du flux de micro-mousse et l'arrivée de celle-ci dans les branches variqueuses de jambe. Cette manœuvre est exécutée sans forcer le remplissage mais en limitant le volume injecté pour éviter tout surdosage.

Après quoi est mise en place une contention élastique à demeure renouvelée périodiquement tant que la pression d'un tige veineux reste douloureuse.

Le patient est revu au bout de 7 à 15 jours, puis à 3 mois, 6 mois et un an. Certains patients ont été revus au bout de deux et trois ans.

En cas de malformation, nous administrons une injection de micro-mousse de polidocanol à 3 % par le biais de ponctions directes et échoguidées tous les 15 jours sauf dans

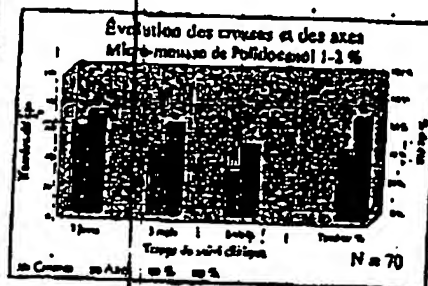


Fig. 2 - Evolution des croses et axes. Micro-mousse de polidocanol 1-3 %; N = 70.

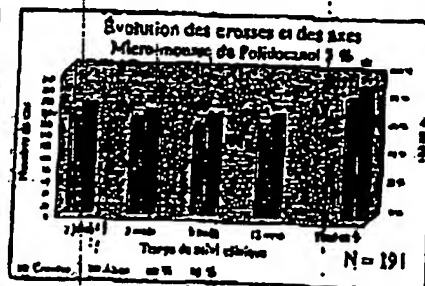


Fig. 3 - Evolution des croses et axes. Micro-mousse de polidocanol 3 %; N = 191.

deux cas qui avaient rétrogradé dès la première injection.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Résultats du premier groupe (70 cas)

Au bout de six mois nous avons trouvé 38 crosse perméables avec 22 troncs également perméables à la cuisse. Les croses et les troncs restés occlus sont ceux qui au départ avaient un plus petit diamètre initial et chez qui la concentration avait été plus forte (2%). C'est pourquoi et selon les critères de F. Vin [14] nous ré-injectons les axes saphènes re-canalisés avec du polydocanol à 3% et nous ne ré-injectons aucune crosse si la saphène n'est pas repéréabilisée au niveau de la cuisse. Ce protocole au bout d'un an nous a montré simplement deux cas de repéréabilisation de la crosse et du tronc, que nous avons ré-injectés et 18 croses avec repéréabilisation associée de la portion proximale de l'axe (12 reflux courts). On n'a pas ré-injecté ces croses puisque le tronc à la cuisse était occlus.

Résultats du second groupe (191 cas)

Les 191 troncs suivants tous injectés avec micro-mousse de polydocanol à 3% auront d'emblée une évolution différente :

- première révision: 178 croses et troncs occlus, 13 croses perméables;
- seconde révision: 14 croses et 11 troncs perméables;
- troisième révision: 6 croses et troncs perméables;
- quatrième révision: 1 crosse perméable, aucun axe.

Les troncs recanalisés ont été ré-injectés.

À la révision au bout d'un an nous visualisons 7 croses perméables mais très petites et tous les troncs en cuisse restent occlus. Ils ne se distinguent en rien des troncs occlus dès la première révision et avaient donc un an d'évolution. Ils avaient disparu à l'échographie de la cuisse et avaient évolué vers la fibrose.

Le résultat final nous donne 25 croses perméables dont 18 du premier groupe (70) et 7 du second groupe (191) qui n'ont pas été ré-injectés et que nous surveillons régulièrement. Nous considérons comme perméables les cas qui comportent également une perméabilité des premiers centimètres du tronc saphène et nous ne les ré-injectons pas.

Malgré l'amélioration des résultats obtenue par l'augmentation de concentration du sclérosant et de la viscosité de la micro-mousse, il existe un cas particulier d'axes incompressibles qui n'évoluent pas vers la fibrose échographique. Nous supposons que ce fait est lié à une perméabilité intrathrombus et qu'il doit y avoir des reflux que nous ne détectons pas au Doppler continu; l'écho-Doppler couleur nous en donnerait-il peut-être une explication. Si une telle hypothèse se confirmait, nous devrions alors modifier nos statistiques finales.

Notre protocole d'échosclérose ne s'applique pas aux sclérosants liquides car en injectant un tel produit, ses caractéristiques physiques font qu'on perd sa trace et que l'on peut difficilement le diriger ou modifier son action. C'est pourquoi une injection d'une dose définie ne produit pas une sclérose toujours identique.

Dans le même ordre d'idées, la difficulté à diriger le liquide injecté dans le sang peut

COMMUNICATION



Fig. 4 - Imprimantes verticales bilatérales avec refoulement de la crosse saphénienne : 6 semaines. Résultat à long terme

PHYSIOLOGIE 1987
Vol. 7, 15-16

165

COMMUNICATION

provoquer une lésion inattendue dans le système veineux profond car rien ne s'oppose à ce qu'un liquide sclérosant injecté à dose suffisante près d'une crosse saphénienne ou d'une perforante ne puisse exercer une action au-delà de la zone traitée. Le résultat avec un liquide est donc aléatoire dans les cas de gros calibre et/ou de grande vélocité dans lesquels l'action du sclérosant s'empêtrant par diffusion et entraîne une fixation sur les hématies; le mécanisme de la fixation du sclérosant sur les érythrocytes s'est vérifié avec le tétradécyl sulfate de sodium et rend compte pour une part de l'absence de complications par action sclérosante non souhaitée observée dans notre série. Le sclérosant passe en effet très progressivement et en petite quantité dans le système veineux et n'exerce aucune action sur l'endothélium. Nous considérons que, à la différence de la forme liquide, la poussée visible et contrôlable de la micro-mousse sclérosante du fait qu'elle occupe la veine injectée de manière homogène se transforme en un outil qui connecte la main du médecin avec l'intérieur même du vaisseau et le tient renseigné sur l'évolution de sa sclérose. Il peut alors agir sur chacune des phases car il contrôle tous les facteurs dont dépend une meilleure action thérapeutique.

Pour toutes ces raisons nous croyons qu'avec la micro-mousse nous arrivons à connaître la concentration intra-vasculaire du sclérosant injecté, sa répartition importante et homogène, le temps de contact

avec l'endothélium et nous pouvons prendre en compte la réflexion de Mollard (15): la sclérothérapie peut beaucoup plus qu'il n'est imaginé en général et théoriquement elle peut même tout.

Encouragés par nos résultats sur les grosses varices dont certaines avaient plus de 20 mm de diamètre nous avons sclérosé un angyome caverneux dans l'espoir de réduire sa taille et de soulager le malade (figs. 4 et 5).

L'anatomie complexe et variable de telles malformations rend parfois le geste chirurgical impossible. Sa trame vasculaire complexe rend l'hémostase difficile et limite les possibilités de l'exérèse. La sclérothérapie conventionnelle est sans efficacité en raison du volume intra-tumoral important comme c'est le cas dans l'hémangiome géant. La micro-mousse sclérosante réussit à déplacer une partie de sang intra-cavitaire et, grâce à la flottabilité des micro-bulles, dirige efficacement le produit sclérosant vers l'endothélium hémangiomateux (fig. 6). L'évaluation du résultat est fonction de la localisation, du volume mais la réponse à la première séance d'écho-sclérose a été très encourageante. On a vérifié par IRM l'occlusion en une seule injection de 80 % de certains hémangiomes intra-musculaires et même, dans d'autres cas, de la totalité de la malformation. La vélocité ralentie d'une telle structure joue en notre faveur et prolonge la durée de contact du sclérosant avec l'endothélium, une fois obtenue la concentration intra-musculaire suffisante.

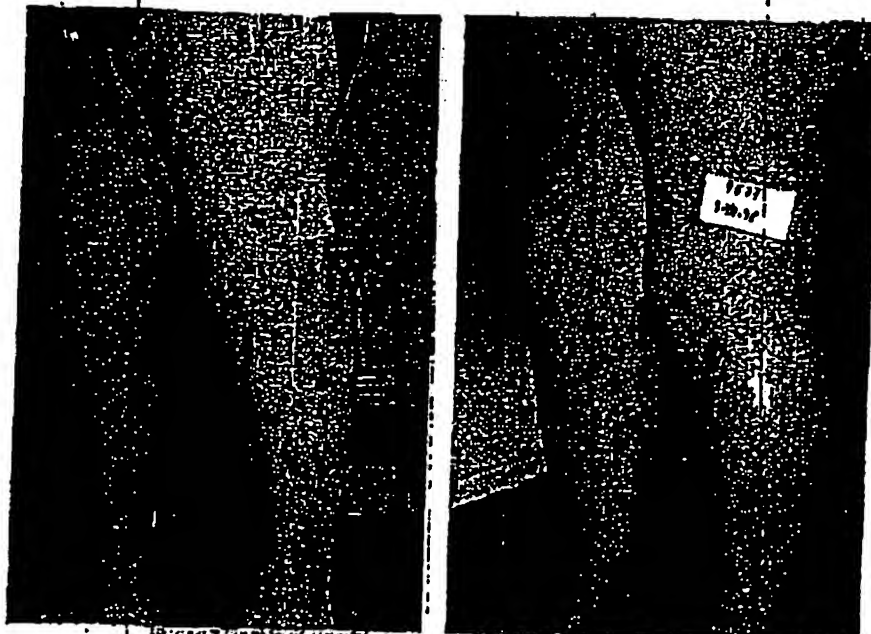


Fig. 5. - Evolution d'une grosse branche antérieure de crosse avec hématies dans la crosse saphénienne; à sclérose. Pour les petites varices de jambe groupe 1 à 3 séances.

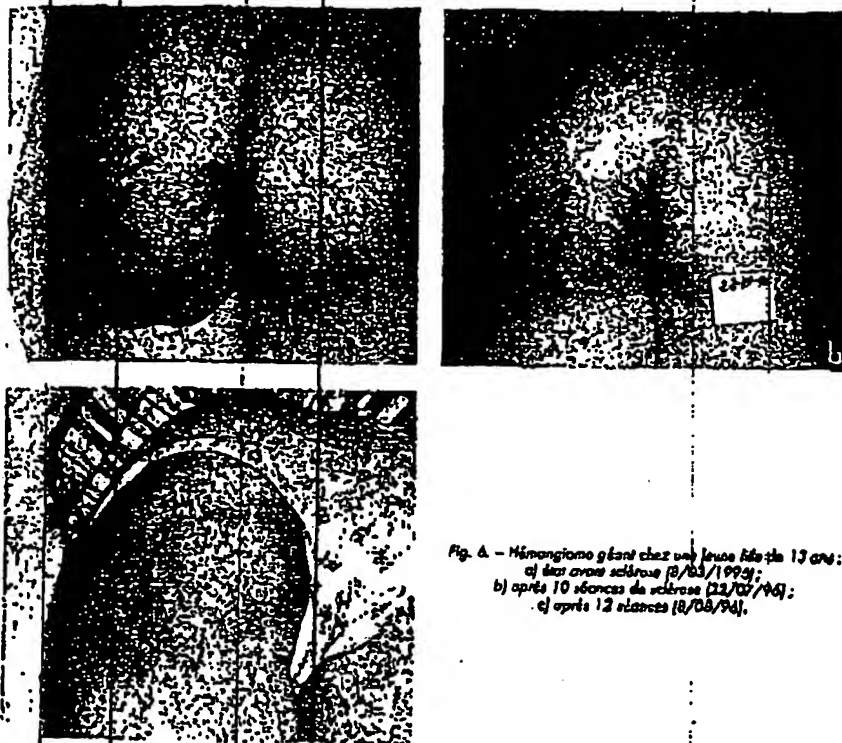


Fig. 6 - Hémangiome géant chez une jeune fille de 13 ans:
a) état avant sclérose (8/03/1993);
b) après 10 séances de sclérose (22/07/94);
c) après 12 séances (8/08/94).

Ces premiers résultats utilisant un sclérosant doux (polidocanol) orientent sur l'idée de l'efficacité de la méthode et nous pouvons penser qu'une action sclérosante plus éner-

gique avec des micro-mousses de sclérosants plus agressifs comme le tétradécyl sulfate de sodium, pourrait permettre de traiter des angiomes plus efficacement encore.

CONCLUSION

- 1 - La micro-mousse injectable de sclérosant est une forme galénique nouvelle qui permet un meilleur contrôle des facteurs qui conditionnent l'action de ces produits.
- 2 - Les micro-bulles sont le véhicule adéquat pour ces substances. Elles entraînent une sélectivité d'action sur l'endothélium par leur flottabilité et leur action est confortée par l'augmentation de la surface active de contact et la diminution de la dilution dans le sang.
- 3 - La micro-mousse permet une importante diminution de la quantité de substance active administrée et on limite le risque de latrogénie sur le système vasculaire profond par un contrôle à distance du point d'injection.
- 4 - Avec une telle forme de sclérosant, la sclérothérapie permet un effet « dose-sur-cas » qui diminue les réponses quelquefois aléatoires.
- 5 - L'échogénicité des micro-mousses permet une appréciation de l'action sclérosante alors que les sclérosants liquides sont aveugles.
- 6 - Cette nouvelle forme, mieux que la chirurgie, permet d'élargir les indications de la sclérothérapie aux grosses varices et d'atteindre en même temps les veines de moyen et de petit calibre.
- 7 - Les micro-mousses permettent d'atteindre une plus large population et avec un meilleur résultat esthétique.
- 8 - Le traitement est peu onéreux car ambulatoire, rapide, sans arrêt de travail.
- 9 - Les grandes malformations, les hémangiomes, dans lesquels la chirurgie peut quelquefois être refusée, peuvent bénéficier de notre méthode.
- 10 - Au bout de trois ans, nos malades restent sages mais nous nous référons à J. van der Strich [16] « les innovations sont souhaitables et doivent être accueillies sans préjugé mais avec prudence tant qu'elles n'ont pas subi l'épreuve du temps ».

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.